

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat 1,25 mg Teva, tabletten
Bisoprololfumaraat 2,5 mg Teva, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisoprololfumaraat 1,25 mg Teva: elke tablet bevat 1,25 mg bisoprololfumaraat.
Bisoprololfumaraat 2,5 mg Teva: elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Bisoprololfumaraat 1,25 mg Teva: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet.
Bisoprololfumaraat 2,5 mg Teva: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet met een breukstreep aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie.
- Behandeling van chronische, stabiele angina pectoris.
- Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met verminderde systolische linkerventrikelfunctie als aanvulling op ACE-remmers en diuretica, en optioneel hartglycosiden (voor aanvullende informatie, zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet individueel aangepast worden. Alle aanbevolen doseringen zijn mogelijk met deze tabletten, echter er zijn ook tabletten verkrijgbaar met een hogere sterkte dan 2,5 mg.

Volwassenen

Essentiële hypertensie

De dosering moet individueel aangepast worden. Het is aanbevolen om met de laagste dosis te starten. Bij sommige patiënten kan 5 mg per dag adequaat zijn. Afhankelijk van de klinische respons kan de

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

dosis worden verhoogd tot 10 mg per dag of tot maximaal 20 mg per dag. Als de gewenste klinische respons niet bereikt kan worden met monotherapie, kan een combinatietherapie met een ander antihypertensief middel, zoals een diuretica, worden gegeven.

Chronische, stabiele angina pectoris

De aanbevolen dosis is 5 mg per dag. Indien nodig kan deze dosis worden verhoogd naar 10 mg per dag. In uitzonderlijke gevallen kan deze dosis worden verhoogd tot maximaal 20 mg per dag.

Stabiel, chronisch hartfalen

De standaard behandeling van CHF bestaat uit een ACE-remmer (of een angiotensinereceptorblokker in geval van intolerantie voor ACE-remmers), een β -blokker, diuretica en indien nodig hartglycosiden. De patiënt moet stabiel zijn (zonder acuut falen) als de behandeling met bisoprolol wordt gestart.

Het is aanbevolen dat de behandelend arts gespecialiseerd is in het behandelen van chronisch hartfalen.

Vorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie kunnen voorkomen tijdens en na de titratieperiode.

Titratiefase

Bij de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is een titratiefase nodig.

De behandeling met bisoprolol dient te worden gestart met een geleidelijke optitratie volgens het volgende schema:

- 1,25 mg eenmaal daags gedurende 1 week, indien goed verdragen verhogen naar
- 2,5 mg eenmaal daags gedurende nog een week, indien goed verdragen verhogen naar
- 3,75 mg eenmaal daags gedurende nog een week, indien goed verdragen verhogen naar
- 5 mg eenmaal daags gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen naar
- 7,5 mg eenmaal daags gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen naar
- 10 mg eenmaal daags gedurende de onderhoudstherapie.

De maximale aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg.

Tijdens de titratiefase wordt aanbevolen goed te letten op vitale functies (hartfrequentie, bloeddruk) en symptomen van verergerend hartfalen. Symptomen kunnen reeds optreden binnen de eerste dag na aanvang van de behandeling.

Aanpassing van de behandeling

Als de maximale aanbevolen dosis niet goed wordt verdragen, kan geleidelijke dosisverlaging worden overwogen.

In geval van tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie wordt aanbevolen de dosering van de comedicaatie opnieuw te bekijken. Het kan ook nodig zijn om de dosis bisoprolol tijdelijk

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

te verlagen of om stopzetting van de behandeling te overwegen.

Wanneer de patiënt weer stabiliseert dient altijd te worden overwogen om opnieuw met bisoprolol te beginnen en/of het middel op te titreren.

Als stopzetten wordt overwogen, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen, aangezien abrupt staken kan leiden tot acute verslechtering van de toestand van de patiënt.

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is doorgaans een langetermijnbehandeling.

Pediatrische patiënten Omdat er geen pediatrische ervaring met bisoprolol is, kan het gebruik ervan bij kinderen jonger dan 18 jaar niet worden aangeraden.

Ouderen

Een aanpassing van de dosering is niet nodig, behalve als de patiënt een verminderde nier- of leverfunctie heeft (zie hieronder).

Verminderde nier- of leverfunctie

Bij patiënten met lever- of nieraandoeningen van mild tot matige ernst is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een ernstige nieraandoening (creatinineklaring < 20ml/min) en bij patiënten met ernstige leverfunctie-aandoeningen is het aanbevolen dat de dagelijkse dosis van 10 mg bisoprolol niet overschreden wordt.

Ervaring met het gebruik van bisoprolol bij dialysepatiënten is gelimiteerd. Er is echter geen bewijs dat het doseringsschema moet worden aangepast.

Er is geen informatie over de farmacokinetica van bisoprololfumaraat in relatie tot patiënten welke chronisch hartfalen en verminderde nier- en leverfunctie hebben. Optitratie van de dosis bij deze populaties dient derhalve extra voorzichtig te geschieden.

Wijze van toediening

Bisoprololfumaraat tabletten dienen in de ochtend ingenomen te worden zonder of met voedsel. De tabletten moeten in hun geheel met wat drinken worden doorgeslikt en mogen niet fijngekauwd worden.

Bisoprololfumaraat 2,5 mg Teva, tabletten

De tabletten kunnen als volgt in gelijke doses worden verdeeld: tabletten moeten op een plat en hard oppervlak (bv. tafel) worden geplaatst en worden verdeeld door met de wijsvingers van beide handen rechts en links van de breuklijn vanuit de buitenkant van de tablet naar het oppervlak te drukken.

Stoppen van de behandeling

De bisoprololfumaraatbehandeling moet niet abrupt worden gestopt, vooral bij patiënten met ischemische hartaandoeningen. De dosering moet stap voor stap worden verlaagd gedurende bijvoorbeeld 1-2 weken. De symptomen van de hartaandoening kan anders verergeren.

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acuut hartfalen of tijdens episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is, zie rubriek 4.4.
- Cardiogene shock.
- Sick-sinus-syndroom.
- Sinoatriaal blok.
- Tweede- of derdegraads AV-blok.
- Symptomatische bradycardie.
- Symptomatische hypotensie.
- Onbehandelde feochromocytoom (zie rubriek 4.4).
- Ernstige bronchiale astma.
- Ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve ziekte of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud.
- Metabole acidose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol dient te worden begonnen met een speciale titratiefase (zie rubriek 4.2).

Bisoprolol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hypertensie of angina pectoris en bijhorende hartfalen.

Er is geen therapeutische ervaring met bisoprololbehandeling bij hartfalen onder patiënten met de volgende ziektes en aandoeningen:

- insulineafhankelijke diabetes mellitus (type I)
- ernstig verminderde nierfunctie (serumcreatinine > 300 mmol/L)
- ernstig verminderde leverfunctie
- restrictieve cardiomyopathie
- congenitale hartziekte
- hemodynamisch significante organische klepaandoening
- myocardinfarct in de afgelopen 3 maanden.

Bisoprolol moet met terughoudendheid worden gebruikt bij:

- stabiel, chronisch hartfalen (bisoprolol geïndiceerd voor behandeling na initiële titratiefase)
- bronchospasmen (bronchiale astma, obstructieve longziekten)
- diabetes mellitus met sterk schommelende bloedglucosewaarden. Symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie, hartkloppingen of zweten) kunnen worden gemaskeerd,
- streng vasten
- lopende desensitiserings therapie. Zoals bij andere β -blokkers kan bisoprolol zowel de sensitiviteit

BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Behandeling met epinefrine heeft niet altijd het verwachte therapeutische effect

- eerstegraads AV-blok
- Prinzmetal's angina; er zijn gevallen van coronaire vaatspasmen waargenomen. Ondanks de hoge β_1 -selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina
- perifere arteriële occlusieve ziekte. De symptomen kunnen verergeren, met name aan het begin van de therapie
- algemene anesthesie.

Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan verlaagt β -blokkade de incidentie van aritmieën en myocardischemie tijdens inductie en intubatie en tijdens de post-operatieve periode. Er wordt momenteel aanbevolen om de β -blokkade perioperatief te handhaven. De anesthesist moet zich bewust zijn van de β -blokkade vanwege de mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen, die resulteren in bradyaritmieën, vermindering van de reflaxtachycardie en een verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het nodig wordt geacht om voorafgaand aan chirurgie de β -blokkertherapie te staken, dient dit geleidelijk te gebeuren en ongeveer 48 uur voor anesthesie te zijn voltooid.

De combinatie van bisoprololfumaraat met calciumantagonisten van het verapamil- of diltiazemtype, met klasse I anti-aritmica en met centraalwerkende antihypertensieve geneesmiddelen, zijn in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hoewel cardioselectieve (β_1) β -blokkers mogelijk minder effect hebben op de longfunctie dan niet-selectieve β -blokkers, moeten deze ook, zoals alle β -blokkers, vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er dwingende medische redenen zijn om ze wel te gebruiken. Wanneer dit het geval is, mag bisoprolol met voorzichtigheid gebruikt worden. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, moet de behandeling met bisoprolol gestart worden met de laagst mogelijke dosering en patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op nieuwe symptomen (bv. dyspneu, intolerantie voor lichaamsbeweging, hoest). Bij bronchiaal astma of andere chronische obstructieve longziekten (die symptomen kunnen veroorzaken) wordt gelijktijdige bronchodilaterende therapie aanbevolen. Soms kan bij patiënten met astma de luchtwegweerstand toenemen. Daarom moet mogelijk de dosis β_2 -stimulantia worden verhoogd.

De symptomen van thyrotoxicose kunnen door behandeling met bisoprolol worden gemaskeerd.

Bij patiënten met feochromocytoom mag bisoprolol pas worden toegediend na α -receptorblokkade.

Patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis dienen alleen β -blokkers (bijv. bisoprolol) te krijgen nadat de voordelen zorgvuldig tegen de risico's zijn afgewogen.

De initiatie en het staken van de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol dient

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

regelmatig te worden gecontroleerd. Voor de dosering en wijze van gebruik zie rubriek 4.2. Vooral bij patiënten met ischemische hartaandoeningen mag de behandeling niet abrupt worden gestopt behalve als het geïndiceerd is, omdat dit kan leiden tot verergering van de hartaandoening (zie rubriek 4.2).

Hulpstof:

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet worden aanbevolen

Alleen bij chronische hartfalen

- Klasse-I antiaritmica (bijv. quinidine, disopyramide; lidocaïne, fenytoïne; flecaïnide, propafenon): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd en het negatieve inotrope effect kan worden versterkt.

Bij alle indicaties

- Calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate van het type diltiazem: negatief effect op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die met β -blokkers worden behandeld kan leiden tot ernstige hypotensie en een atrioventriculair blok.
- Centraal werkende antihypertensiva (bijv. clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan de centrale sympathische tonus verder verlagen en kan derhalve leiden tot afname van hartfrequentie en hartminuutvolume en tot vasodilatatie. Abrupt staken, met name als dit vooraf gaat aan stopzetting van β -blokkers, kan het risico op 'rebound-hypertensie' verhogen.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden

Alleen bij hypertensie of angina pectoris

- Klasse-I antiaritmica: Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd en het negatieve inotrope effect kan worden versterkt.

Bij alle indicaties

- Calciumantagonisten zoals dihydropyridinederivaten met een negatief inotropeffect (bijv. felodipine, amlodipine en nifedipine). Nifedipine verlaagt de myocardiale contractiliteit door in te werken op de hoeveelheid calcium. Gelijktijdig gebruik bij patiënten die β -blokkers gebruiken kan het risico op hypotensie verhogen en een toename van het risico op verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten. Het negatieve inotropisme van nifedipine kan zorgen voor hartfalen of hartfalen verergeren.
- Klasse-III antiaritmica (bijv. amiodaron): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd.

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

- Sympathomimetica die zowel β - als α -adrenoceptoren activeren (bijv. noradrenaline, adrenaline): combinatie met bisoprolol kan de α -adrenoceptorgemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen demaskeren wat leidt tot verhoging van de bloeddruk en verergerde claudicatio intermittens. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht bij niet-selectieve β -blokkers.
- Topische β -blokkers (bijv. oogdruppels voor glaucoombehandeling) kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken.
- Digitalisglycosiden: Verlenging van atrioventriculaire geleidingstijd, afname van de hartfrequentie.
- Parasympathomimetica: Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen en het risico op bradycardie verhogen.
- Insuline en orale antidiabetica: Toename van het bloedsuikerverlagend effect. Blokkade van β -adrenoceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.
- Anesthetica: Vermindering van de reflachtachycardie en verhoging van het risico op hypotensie (voor verdere informatie over algehele anesthesie, zie rubriek 4.4).
- Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.
- β -sympathomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): Combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.
- Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en met andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagend potentieel (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen) kan het risico op hypotensie verhogen.
- Moxisylaat: Veroorzaakt mogelijk ernstige posturale hypertensie.

Combinaties waaraan aandacht moet worden geschonken

- Monoamineoxidaseremmers (behalve MAO-B-remmers): versterkt hypotensief effect van de β -blokkers, maar ook het risico op een hypertensieve crisis.
- Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.
- Ergotaminederivaten: verergering van perifere circulatiestoornissen.
- Rifampicine: geringe afname van de halfwaardetijd van bisoprolol mogelijk vanwege de inductie van de hepatische enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Normaal gesproken is geen aanpassing van de dosering nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Doorgaans verminderen β -adrenoceptorblokkers de placentaperfusie, wat in verband is gebracht met vertraagde groei, intra-uterien overlijden, abortus of voortijdige bevalling. Bij de foetus en de pasgeborene kunnen bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) optreden. Als behandeling met β -adrenoceptorblokkers nodig is, hebben β_1 -selectieve adrenoceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij er een duidelijke noodzaak is. Als

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

behandeling met bisoprolol nodig wordt geacht, wordt aangeraden de uteroplacentale bloedstroom en de foetale groei te controleren. In geval van schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus wordt aangeraden een behandelingsalternatief te overwegen. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn doorgaans binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van bisoprolol in de moedermelk of over de veiligheid van blootstelling van kinderen aan bisoprolol. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aangeraden tijdens behandeling met bisoprolol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij een onderzoek onder patiënten met coronaire hartziekte verminderde bisoprolol de rijprestaties niet. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt op de behandeling kan beïnvloeding van de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen echter niet worden uitgesloten. Hiermee moet rekening worden gehouden, met name bij het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de hieronder genoemde bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Psychische stoornissen

Soms: Depressie, slaapstoornissen

Zelden: Nachtmerries, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid*, hoofdpijn*

Zelden: Syncope

Oogaandoeningen

Zelden: Verminderde traanproductie (hiermee moet rekening worden gehouden als de patiënt contactlenzen gebruikt)

Zeer zelden: Conjunctivitis

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: Gehoorstoornissen

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Bradycardie (bij patiënten met chronisch hartfalen)

Vaak: Verergering van reeds bestaand hartfalen (bij patiënten met chronisch hartfalen).

Soms: AV-geleidingsver storing, verergering van reeds bestaand hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris), bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)

Bloedvataandoeningen

Vaak: Koud of verdoofd gevoel in de extremiteiten, hypotensie (met name bij patiënten met hartfalen)

Soms: Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Bronchospasmen bij patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis met obstructieve longziekten

Zelden: Allergische rhinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Gastrointestinale ongemakken zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, blozen, uitslag en angio-oedeem

Zeer zelden: Alopecia, β -blokkers kunnen psoriasis uitlokken, psoriasis verergeren of psoriasisachtige uitslag veroorzaken

Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen

Soms: Spierzwakte, spierkramp

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: Erectiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Asthenie (bij patiënten met chronisch hartfalen), vermoeidheid*

Soms: Asthenie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)

Onderzoeken

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Zelden: Stijging van triglyceriden, stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT)

Enkel voor patiënten met hypertensie en angina pectoris:

* Deze symptomen komen voor in het begin van de behandeling. De symptomen zijn in het algemeen mild van ernst en verdwijnen vaak binnen 1 tot 2 weken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij een overdosering (bijv. een dagelijkse dosis van 15 mg i.p.v. 7,5 mg) zijn derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid waargenomen. De meest voorkomende tekenen bij overdosering van een β -blokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn er een paar gevallen bekend van overdoseringen (maximum van 2000 mg) met bisoprolol bij patiënten met hypertensie en/of coronaire hartaandoeningen met bradycardie en/of hypertensie. Al deze patiënten herstelden. Er is een sterke interindividuele variatie in gevoeligheid voor een enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Om deze reden is het belangrijk om de behandeling bij deze patiënten d.m.v. graduele optitratie te initiëren volgens het schema gegeven in rubriek 4.2.

Behandeling

Als zich een overdosering voordoet, dient de bisoprololbehandeling te worden gestaakt en dient voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd.

Op basis van de verwachte farmacologische werking en aanbevelingen voor andere β -blokkers moeten de volgende algemene maatregelen worden overwogen wanneer deze klinisch gerechtvaardigd zijn.

Bradycardie: dien intraveneus atropine toe. Als de respons ontoereikend is, kan isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen worden gegeven. Hierbij is voorzichtigheid geboden. Onder sommige omstandigheden kan het inbrengen van een transvenieuze pacemaker nodig zijn.

Hypotensie: Er dienen intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren te worden toegediend. Intraveneus glucagon kan nuttig zijn.

AV-blok (tweede- of derdegraads): Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd en te worden behandeld met isoprenaline- infusie of tijdelijke hartstimulatie (transcutaneuze of transvenieuze

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

methode).

Acute verergering van hartfalen: dien i.v. diuretica, inotrope middelen, vaatverwijdende middelen toe.

Bronchospasme: dien bronchodilatoren zoals isoprenaline, β_2 -sympathomimetica en/of aminofylline toe.

Hypoglykemie: dien i.v.-glucose toe.

Beperkte gegevens wijzen erop dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve β -blokkers

ATC-code: C07_AB07

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een competitieve, sterk β_1 -selectieve, adrenoceptorblokker zonder de partiele agonist (intrinsieke sympathomimetische activiteit, ISA) en relevante membraanstabilerende activiteit.

Bisoprolol vertoont slechts weinig affiniteit voor de β_2 -receptor van de gladde spieren van bronchi en vaten evenals voor de β_2 -receptoren die betrokken zijn bij metabole regulering. Daarom wordt over het algemeen niet verwacht dat bisoprolol met therapeutische dosering de luchtwegweerstand en door β_2 gemedieerde metabole effecten zal beïnvloeden. De β_1 -selectiviteit wordt minder als de dosis boven de 20 mg stijgt en blokkering van de β_2 -receptoren kan voorkomen. Door de cardiale β_1 -receptoren te blokkeren, vermindert bisoprolol de sympatoadrenerge activiteit. Dit veroorzaakt een daling van de hartslag, vermindert het systolisch volume en verlaagd zo de cardiale output. Hierdoor is de myocardiale zuurstofverbruik minder, wat een gewenst effect is bij de behandeling van ischemische pijn op de borst gerelateerd aan inspanning.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het hart worden de cycli van de sinus nodulus-functie en zijn refractaire tijd gelijkaardig verlengd als de refractaire tijd van de AV-nodulus en de AV-conductie tijd. Het negatieve inotrope effect is klein. De systolische functie blijft behouden en de diastolische functie verbetert bij patiënten met hypertensie en linker ventrikelhypertrofie, omdat bij een behandeling op lange termijn de massa en dikte van de ventriculaire wanden afnemen. Bisoprolol vermindert ook het plasmarenine niveau als diuretica of ACE-remmers gelijktijdig worden gebruikt. De perifere weerstand wordt gradueel verminderd.

In klinische onderzoeken is vastgesteld dat een dagelijkse dosis van 10 mg bisoprolol vergelijkbaar is aan een dagelijkse dosis van 100 mg atenolol of metoprolol of 160 mg propranolol. Het maximale

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

antihypertensieve effect bij het gebruik van β -blokkers wordt meestal bereikt binnen twee weken.

In totaal werden 2.647 patiënten opgenomen in het CIBIS II-onderzoek, waarvan 83% in NYHA-klasse III en 17% in NYHA-klasse-IV viel. Ze hadden stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefractie <35%, op basis van echocardiografie). De totale mortaliteit daalde van 17,3% naar 11,8% (relatieve afname 34%). Er werd een afname in plotseling overlijden (3,6% versus 6,3%, relatieve afname 44%) en een verminderd aantal episodes van hartfalen dat ziekenhuisopname vereiste (12% versus 17,6%, relatieve afname 36%) waargenomen. Verder is een significante verbetering van de functionele status volgens de NYHA-classificatie aangetoond. Tijdens de initiatie en titratie van bisoprolol werd een aantal gevallen van bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%), en acute decompensatie (4,97%) waargenomen, maar dit kwam niet vaker voor dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende beroertes tijdens de totale onderzoeksperiode was 20 in de bisoprololgroep en 15 in de placebogroep.

Bij het CIBIS III-onderzoek werden 1.010 patiënten van 65 jaar met licht tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA-klasse II of III) en een linkerventrieejectiefractie $\leq 35\%$ onderzocht die niet eerder met ACE-remmers, β -blokkers of angiotensinereceptorblokkers waren behandeld. Patiënten werden gedurende 6 tot 24 maanden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril na een initiële behandeling van 6 maanden met bisoprolol of enalapril.

Er was een trend richting een hogere frequentie van verergering van chronisch hartfalen wanneer bisoprolol als behandeling voor de eerste 6 maanden werd gebruikt. De non-inferioriteit van bisoprolol als eerste behandeling versus enalapril als eerste behandeling werd niet aangetoond in de per-protocol analyse, hoewel de twee strategieën voor initiatie van CHF-behandeling een vergelijkbare frequentie vertoonden van het primaire gecombineerde eindpunt overlijden en ziekenhuisopname aan het einde van het onderzoek (32,4% in de groep die eerst bisoprolol kreeg versus 33,1% in de groep die eerst enalapril kreeg, per-protocol populatie). Uit het onderzoek blijkt dat bisoprolol ook kan worden gebruikt bij oudere patiënten met chronisch hartfalen die een lichte tot matige vorm van de ziekte hebben.

Bisoprolol wordt ook gebruikt voor de behandeling van hypertensie en angina.

Zoals bij andere β_1 -blokkers is het werkingsmechanisme in hypertensie niet duidelijk, maar het is geweten dat bisoprolol de plasmarenine waarden onderdrukt.

Bij acute toediening aan patiënten met coronaire hartziekte zonder chronisch hartfalen verlaagt bisoprololfumaraat de hartfrequentie en het slagvolume en daardoor het hartminuutvolume en het zuurstofverbruik. Bij chronische toediening neemt de aanvankelijk verhoogde perifere weerstand af. Bisoprolol is effectief bij het elimineren of verminderen van de symptomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bisoprolol wordt geabsorbeerd en heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening.

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Distributie

De plasma-eiwitbinding van bisoprolol is ongeveer 30%. Het verdelingsvolume is 3,5 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

De totale klaring is ongeveer 15 l/uur. De plasmahalfwaardetijd van 10-12 uur geeft een 24-uurs effect na een eenmaal daagse dosering. Bisoprolol wordt op twee manieren uit het lichaam uitgescheiden. 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten en vervolgens uitgescheiden via de nieren. De overige 50% wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. Aangezien de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt door de nieren en de lever, is normaal gesproken geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen én een verminderde lever- of nierfunctie is niet onderzocht.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsonafhankelijk.

Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie bij steady state is 64 ± 21 ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd bedraagt 17 ± 5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis toxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeniteit wijzen niet op speciaal gevaar voor de mens. Zoals andere beta-blokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij de embryo/foetus (toegenomen incidentie van resorpties, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar bisoprolol was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal silicumanhydraat
Natriumcroscarmellose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 13 maart 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA blisterverpakkingen met 20 micrometer aluminiumfolie afgedicht.

Bisoprololfumaraat Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 107723, tablet 1,25 mg

RVG 107724, tablet 2,5 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 10 september 2013

**BISOPROLOLFUMARAAT 1,25 MG TEVA
BISOPROLOLFUMARAAT 2,5 MG TEVA
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 13 maart 2024

Bladzijde : 15

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 12 mei 2024

0324.13v.FN